6. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ŞI NEFROPATIA LUPICĂ

I. Definiţie

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o *boală autoimună sistemică ce afectează unul sau mai multe aparate, caracterizată printr-o evoluţie în pusee succesive şi prezenţa frecventă a Ac antinucleari (AAN).*

Severitatea bolii este foarte variabilă, de la forme benigne, cu afectare limitată, cutanată şi articulară, la forme cu afectări viscerale multiple.

II. Epidemiologie

LES este cea mai *frecventă* boală autoimună sistemică, după sdr. Sjögren, având o prevalenţă de 15-50 cazuri/100.000 loc. În SUA, 1,5 milioane persoane suferă de această boală.

Predomină la *femei* (raport pe sexe F/B = 8-9/1), de *vârstă tânără* (debutează de obicei între 15-45 ani, cel mai frecvent între 20-30 ani), dar se poate întâlni şi la bărbaţi, copii şi persoane mai în vârstă. Este de trei ori mai frecventă la *rasa neagră* decât la rasa albă.

În 5-10% din cazuri se constată o agregare familială.

III. Etiologie

Etiologia LES este complexă şi insuficient cunoscută. Intervin multipli *factori: genetici, endocrini şi de mediu.*

1. Factori genetici. Rolul lor este sugerat de *agregarea familială* a unor cazuri de LES. La gemenii monozigoţi există o concordanţă de 25-50% a LES şi de 70% a anticorpilor anti-nucleari (AAN). La gemenii dizigoţi şi la rudele de gradul I, riscul de LES este de 5%. La membrii familiilor pacienţilor cu LES au fost evidenţiate frecvent anomalii imunologice asimptomatice (AAN, hipergamaglobulinemie) sau alte boli autoimune (anemie hemolitică, trombocitopenie, tiroidită).

Riscul de LES este crescut la indivizii cu *HLA DR-2 şi DR-3* (risc de 2-5 ori) şi la cei cu *deficite ereditare homozigote ale unor componente ale complementului seric* (C1q, C1r/s, C2, C4) ori ale receptorului C3b. (Se crede că aceste deficite imune se asociază cu o epurare insuficientă a unor Ag proprii sau străine, a căror acumulare ar putea declanşa fenomene de autoimunitate). De asemenea, au mai fost implicate, inconstant,

E-learning 2012

diverse variante genetice (polimorfism) ale receptorului celulei T (TCR), TNF-α, IL-6, FcγR (receptor pentru fragmentul Fc al IgG) etc.

În fine, LES indus de medicamente apare mai frecvent la persoanele care metabolizează (acetilează) lent aceste medicamente (acetilatori lenţi).

2. Factori endocrini. Numeroase argumente epidemiologice sugerează rolul *hormonilor sexuali* în patogeneza bolii. LES afectează în special *femeile de vârstă fertilă* (boala debutează foarte rar înainte de pubertate sau după menopauză). De asemenea, este mai frecvent la indivizii cu *sindrom Klinefelter* (care au un cariotip XXY şi prezintă un hipogonadism hipergonadotrop). La femeile, ca şi la bărbaţii cu LES, s-au constatat nivele serice mai crescute ale unor *metaboliţi ai estrogenilor* (16-alfa-hidroxi-estrona) şi concentraţii scăzute ale hormonilor androgeni. În plus, boala lupică debutează sau se agravează adesea în timpul *sarcinii,* în perioada *puerperală* sau după administrare de *contraceptive orale şi tratamente de substituţie cu estrogeni*, iar cazurile de lupus cu debut după vârsta de 50 ani au o evoluţie relativ mai benignă.

Estrogenii în exces influenţează sistemul imun, pe de o parte prin favorizarea proliferării limfocitelor B şi a producţiei de Ac şi, pe de altă parte, prin deprimarea limfocitelor T supresor şi T helper-1 (Th1) şi a producţiei de IL-2. Dimpotrivă, androgenii inhibă proliferarea celulelor B şi Th2 şi stimulează populaţia Th1.

Date experimentale şi clinice sugerează rolul posibil al altor tulburări hormonale în patogeneza LES, precum hiperprolactinemia, deficitul de *gonadotrope-releasing-hormone* (GnRH) sau hipofuncţia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

3. Factori exogeni. Deşi factorii genetici şi hormonali creează o predispoziţie pentru LES, o serie de factori de mediu sunt implicaţi în declanşarea bolii, iar variabilitatea lor ar putea fi o explicaţie a heterogenităţii manifestărilor bolii şi a evoluţiei sale ondulante, caracterizate prin perioade de activitate şi remisiune. Printre aceşti factori exogeni, se numără agenţi infecţioşi, chimici şi fizici.

Infecţiile pot determina activarea limfocitelor B, distrucţii tisulare cu eliberarea de auto-Ag şi fenomene autoimune prin mecanisme de mimetism molecular. Astfel, diverşi agenţi infecţioşi ar putea, teoretic, să inducă pusee de activitate ale bolii lupice, dar, până în prezent, nu există totuşi dovezi clare în acest sens.

Anumite *medicamente* sunt implicate în precipitarea evoluţiei şi chiar în declanşarea LES. Cele mai bine cunoscute sunt *procainamida şi hidralazina*. Acestea se combină probabil cu unele proteine nucleare (histone), determinând apariţia unui răspuns autoimun. Numeroşi pacienţi trataţi timp îndelungat cu astfel de medicamente dezvoltă AAN, iar la unii (în special cei care sunt acetilatori lenţi) pot apare chiar manifestări clinice de LES (*lupus indus de medicamente*). Rolul estrogenilor exogeni a fost menţionat mai sus.

Expunerea la *radiaţii ultraviolete* (RUV), în special de tip B (UVB) poate induce apariţia sau exacerbarea bolii. RUV stimulează producţia de IL-1 şi alterează structura DNA, a RNP şi a altor Ag nucleare din celulele epidermice, putând favoriza reacţii autoimune.

Elearning 2012

IV. Patogeneză

Tulburările imunologice din LES se caracterizează prin: producţie de autoanticorpi, alterarea expresiei unor citokine, perturbarea răspunsului imun şi a imunoreglării.

Producţia de auto-Ac reprezintă anomalia imunologică esenţială în LES. Aceşti auto-Ac (de tip IgG sau IgM) sunt îndreptaţi împotriva a numeroase Ag celulare (nucleare, citoplasmatice şi membranare) şi circulante (Ig, factori ai coagulării).

- *Ac antinucleari* (AAN) (vezi **Tabelul 1**) sunt cei mai caracteristici. Ac anti-ADNdc pot reacţiona încrucişat şi cu alte Ag, inclusiv *constituenţi ai MBG* (laminină, heparan-sulfat, colagen tip IV etc), iar prezenţa şi titrul lor se corelează adesea cu riscul de nefropatie lupică.
- *Ac anti-citoplasmatici* sunt mai puţin cunoscuţi: Ac anti-proteină P ribosomală (se asociază cu risc crescut de psihoză lupică), anti-mitocondriali, anti-lizozomali, anti-ARN etc.
- *Ac anti-membranari* sunt comuni în LES: Ac anti-hematii (induc anemie hemolitică), anti-leucocite (determină neutropenie şi limfopenie), anti-plachetari, anti-receptori (pentru insulină, IL-2 etc).
- *Ac anti-Ig*, de tip factor reumatoid (IgM anti-IgG) se întâlnesc la 30% dintre pacienţii cu LES, dar şi în alte afecţiuni: poliartrită reumatoidă (85%), sindrom Sjögren (80%), crioglobuliemie mixtă etc, precum şi la persoane sănătoase (mai ales vârstnici).
- *Ac anti-fosfolipidici* (APL) (vezi capitolul "Sindromul Ac antifosfolipidici")

Prin unirea auto-Ac cu Ag corespunzătoare se formează *complexe imune*. *Anomaliile răspunsului imun şi ale imunoreglării* (vezi **Tabelul 2**) favorizează acumularea şi *depozitarea tisulară* a acestor complexe imune, în special în: glomeruli, interstiţiul renal, plexurile coroide, mezotelii, plexurile capilare din derm şi capilarele alveolare pulmonare. Aceste complexe imune iniţiază alte *reacţii imunopatologice*: activarea complementului, eliberarea de citokine pro-inflamatorii, factori de creştere, factori chemotactici, enzime lizozomale etc. Rezultă astfel *leziunile inflamatorii tisulare* caracteristice LES, precum şi manifestările *hematologice*.

Loc pt. Tabelul I

Loc pt. Tabelul II

E-learning 2012

V. Manifestări clinice

Manifestările clinice ale LES sunt de o mare diversitate. Boala este de obicei multisistemică. Tabloul clinic este variabil, în raport cu extensia bolii.

Debutul este variabil, insidios sau acut, de la un debut monosimptomatic (cu artrită, afectare cutanată sau citopenie sangvină) la un debut exploziv, cu alterarea stării generale şi afectare viscerală multiplă de la început. Uneori, debutul poate fi legat de expunerea la anumiţi factori declanşatori: RUV, medicamente, infecţii, intervenţii chirurgicale, sarcină.

Semnele generale sunt aproape întotdeauna prezente în perioadele de activitate a bolii: astenie, febră (80%), scădere ponderală (65-85%).

Manifestările articulare reprezintă manifestarea clinică cea mai frecventă în LES (90%). Pot precede apariţia manifestărilor viscerale cu 6 luni până la 5 ani;

- Artralgii, uneori însoţite de redoare matinală;
- Poliartrită acută/subacută (evocă RAA);
- Poliartrită cronică, afectează cel mai frecvent articulaţiile distale (interfalangiene, metacarpo-falangiene, pumni), bilateral şi simetric, simulând un debut de poliartrită reumatoidă (PR), dar şi articulaţii mari (genunchi). Leziunile de sinovită şi tenosinovită pot duce rareori (15%) la deformări şi dezaxări articulare (*reumatism Jaccoud*), dar (esenţial) lipsesc semnele radiologice de distrucţie articulară (geode şi eroziuni), ca în PR. Artrita lupică trebuie diferenţiată de artritele septice (monoartrite) şi de osteonecroza aseptică;
- Osteonecroză aseptică poate interesa capul şi condilii femurali, capul humeral, sau platoul tibial.

Manifestările cutanate şi mucoase sunt cele mai frecvent întâlnite, după cele articulare (85%). Sunt de o mare diversitate, dar unele sunt foarte caracteristice pentru LES:

- Erupţiile de fotosensibilitate au un aspect nespecific, similar urticariei, localizate în zonele expuse la soare. Se vindecă fără hiperpigmentare sau cicatrici;
- Eritemul facial „în fluture" (*vespertillo*) este relativ tipic şi frecvent (50%). Este un eritem maculo-papulos, adesea scuamos, ce interesează aripile nasului şi pometii, respectând şanţul nazo-labial. Poate cuprinde şi regiunile peri-orbitare, fruntea, decolteul şi faţa dorsală a mâinilor;
- Leziunile discoide apar la 20% din cazuri, au evoluţie cronică şi pot precede cu mai mulţi ani celelalte manifestări ale LES. Au aspectul unor papule sau plăci eritematoase,

E-learning 2012

cu limite nete şi centrul mai ridicat. Evoluează în trei stadii: eritem, hiperkeratoză şi atrofie. Au aceeaşi localizare ca şi "vespertillo";

- Alopecia este frecventă (70%), de obicei dispusă în plăci, mai rar difuză. Poate interesa orice zonă cutanată cu pilozitate. Apare în perioadele de activitate a bolii şi este reversibilă în perioadele de remisiune. Părul este uscat, lipsit de luciu şi friabil;
- *Lupus pernio* survine iarna, mimează degerăturile, afectează faţa şi extremităţile membrelor;
- *Livedo reticularis* nu este specific LES. Se localizează la nivelul genunchilor, gleznelor şi feţei dorsale a picioarelor. Se poate însoţi de purpură, noduli sau ulceraţii dureroase;
- Vasculita cutanată se manifestă prin purpură peteşială şi necrotică, dispusă pe suprafaţa de extensie a antebraţelor, pe membrele inferioare, mâini, degete. Uneori se complică cu necroze, în special digitale. Biopsia arată un aspect de angeită leucocitoclazică;
- Alte leziuni cutanate: urticarie hemoragică, noduli subcutanaţi (paniculită lupică), eritem multiform, leziuni buloase, noduli *Osler*, edem angioneurotic etc;
- Leziunile mucoase se întâlnesc la 40% dintre pacienţi: ulceraţii palatine, adesea asimptomatice, ulceraţii ale septului nazal (ce pot determina perforaţii), ale traheei, gingivită erozivă, leziuni discoide.

Manifestările musculare sunt mai rare. Se traduc prin mialgii, uneori miozită (8%), cu localizare predominant proximală, dureri şi oboseală musculară, foarte rar atrofii musculare şi paralizii flasce. Uneori, enzimele musculare sunt crescute. Biopsia musculară poate fi normală sau evidenţiază infiltrate limfo-plasmocitare, hialinizare şi atrofii ale fibrelor musculare.

Manifestările pleuro-pulmonare apar frecvent (65%), chiar în absenţa manfestărilor cutanate şi articulare, uneori ca primă formă de manifestare a bolii. Pot fi asimptomatice.

- Pleurezia apare la 40% dintre pacienţi, cu revărsat în cantitate moderată. Lichidul este sero-citrin sau hemoragic, cu caractere de exsudat, celularitate bogată în limfocite, uneori conţine celule lupice. Mai frecvent (56%) se întâlneşte o pleurită uscată;
- Pneumonia acută lupică este rară (5-10%) se manifestă prin durere, tuse, dispnee, hemoptizii, raluri crepitante predominant bazale, iar radiologic infiltrate bazale cu aspect clasic de atelectazii lamelare. Este dificil de deosebit de o pneumonie infecţioasă;

Elearning 2012

- Hemoragii alveolare – foarte rare, dar extrem de grave, cu sindrom de detresă respiratorie, febră, hemoptizii, infiltrate difuze bilaterale, anemie acută;
- Fibroză pulmonară interstiţială difuză – foarte rară (5%);
- HTA pulmonară – excepţională (1%), dar cu prognostic foarte sever; trebuie diferenţiată de HTAP secundară tromboembolismului pulmonar.

Manifestările cardiace sunt de obicei asimptomatice.

- Pericardita poate fi minimă, manifestată prin frecături pericardice fugace, sau cu revărsat lichidian, evidenţiat radiologic şi echocardiografic. Rareori poate determina tamponadă. Lichidul pericardic este exsudat; poate conţine celule lupice;
- Endocardita verucoasă *Libman-Sachs* apre mai frecvent în LES cu SAPL. Afectează valva mitrală sau tricuspidă şi poate fi suspectată în cazul apariţiei unor sufluri sistolice recente. Necesită diagnostic diferenţial cu suflurile funcţionale şi cu endocardita infecţioasă. De obicei este asimptomatică, dar se poate complica cu grefă bacteriană şi embolie cerebrală;
- Miocardita acută lupică este rară. Se manifestă prin tahicardie, tulburări de ritm şi de conducere, cardiomegalie, insuficienţă cardiacă;
- Afectarea coronariană este relativ frecventă, fie secundară coronaritei lupice, fie, mai frecvent, consecinţa aterosclerozei precoce sau unei tromboze coronare în cadrul SAPL.

Manifestări vasculare:

- Fenomenul *Raynaud* apare la 20-30% din bolnavi şi poate preceda cu mulţi ani dezvoltarea LES multisistemic;
- Gangrena extremităţilor poate apare în LES cu SAPL sau crioglobulinemie;
- Tromboze venoase profunde (10%) se întâlnesc în LES cu SAPL.

Manifestări abdominale

- Tulburări digestive nespecifice (anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale) sunt rare, dar pun probleme de diagnostic diferenţial;
- Hepatomegalia se întâlneşte la 30% din bolnavi. În 1/3 din cazuri se constată enzime hepatice crescute. Biopsia hepatică poate releva leziuni de steatoză sau hepatită;
- Vasculita mezenterică are prognostic grav; se prezintă cu dureri abdominale, febră, vărsături; diagnostic CT – semne de ischemie intestinală; complicaţii: hemoragie, infarct sau perforaţie intestinală.

E-learning 2012

Manifestări hematologice

- Anemia este frecventă în LES (50%). Cel mai adesea este de tip inflamator, normocromă, normocitară, aregenerativă. Anemia hemolitică autoimună se întâlneşte în 10% din cazuri, se asociază cu splenomegalie, subicter, hiperbilirubinemie, scăderea haptoglobinei, test Coombs pozitiv. Mai rar, poate apare o anemie hemolitică microangiopatică, în cadrul SAPL. Alte cauze de anemie pot fi: deficitul de fier, infecţiile, insuficienţa renală cronică;
- Leucopenia este frecventă (50%), cu *limfopenie* sau/şi *neutropenie*;
- Trombocitopenia autoimună este mai rară, de obicei moderată; în 10% din cazuri poate fi severă (< 50.000/mmc), asociată cu purpură;
- Adenopatii moderate, generalizate sau localizate, sunt prezente la 50% din cazurile de boală activă, în special la copii şi tineri;
- Splenomegalia moderată se întâlneşte la 20% din pacienţi, mai ales la copii. Anatomo-patologic se găsesc leziuni de fibroză per-arteriolară.

Manifestări renale

- Afectarea renală survine precoce (în primii 5 ani de la debutul bolii); simptomatică în 40%: proteinurie, hematurie, insuficienţă renală; necesită PBR pentru diagnostic.

Manifestări neuro-psihice

Conform ACR (1999), sindroamele neuro-psihice în LES se clasifică astfel:

- *Manifestări SNC*: meningita aseptică, boala cerebrovasculară, sindromul demielinizant, cefaleea, mişcările involuntare, mielopatia, convulsiile, starea confuzională acută, anxietatea, disfuncţia cognitivă, tulburările afective şi psihoza;
- *Manifestări SNP*: sindromul Guillain-Barré, neuropatia autonomă, mononeuropatia, miastenia gravis, neuropatia craniană, plexopatia şi polineuropatia.

Cele mai frecvente dintre acestea sunt tulburările cognitive, urmate de cefalee, tulburările afective, boala cerebrovasculară, convulsiile şi polineuropatia. Multe dintre aceste manifestări pot fi frecvent atribuite altor cauze, independente de boala lupică *per se* (precum HTA, uremia, corticoterapia, infecţiile etc), necesitând un diagnostic diferenţial adesea dificil.

În patogeneza tulburărilor neuro-psihice din LES sunt implicate mai multe mecanisme: *vasculopatia vaselor mici intracerebrale* (simplă, non-inflamatorie sau, mai rar, inflamatorie), *autoanticorpii* (anti-fosfolipidici, anti-P ribosomali şi anti-neuronali) şi *mediatorii inflamaţiei* (IL-6, IFN-α, IL-10, IL-2, metaloproteinaze etc). Sindromul APL se asociază în special cu

E-learning 2012

manifestări *focale*: accidente cerebrovasculare, convulsii, mişcări involuntare, mielopatie transversă, tulburări cognitive, afectarea vederii şi cefalee.

Diagnosticul acestor complicaţii necesită, de la caz la caz: examen specializat neuro-psihiatric, examene serologice, examenul LCR, investigaţii imagistice: CT, RMN (superioară CT) sau PET (foarte valoroasă, dar costisitoare şi puţin accesibilă).

VI. Explorări paraclinice

- *Citopenii sangvine* (vezi mai sus);
- *Sindrom inflamator* – inconstant (chiar în pusee); CRP puţin crescută;
- *Ac antinucleari* (AAN) au o *mare sensibilitate diagnostică* (95-99%), astfel încât *un titru AAN < 1/40 practic exclude LES*. Pe de altă parte, AAN au o *specificitate redusă*: pot apare cu frecvenţă variabilă în populaţia sănătoasă (reacţii fals-pozitive), mai ales la titruri mici (32% la titru 1/40, 13% la 1/80, 3% la 1/320), precum şi în alte boli autoimune (sclerodermie, sindrom Sjögren, dermatomiozită etc), inflamatorii cronice (hepatită cronică), infecţioase, neoplazice, sau induşi de medicamente (vezi "Patogeneza"). AAN cu specificitatea cea mai mare pentru LES sunt Ac *anti-ADN dublu-catenar* (ADNdc) şi *anti-Sm* (o mică ribonucleoproteină nucleară).

Titrul AAN, de regulă, *nu este util pentru monitorizarea bolii*, deoarece poate rămâne la valori ridicate chiar şi la pacienţii care sunt în remisiune clinică. Nici titrul Ac anti-Sm nu se corelează cu activitatea clinică a LES. Dimpotrivă, *titrul Ac anti-ADNdc se corelează mai bine cu manifestările clinice* (mai ales cu nefropatia), deşi nici această corelaţie nu este perfectă.

- *Nivelul complementului seric*, în special fracţiile C3 şi C4, se corelează cu activitatea bolii: scade în pusee şi se normalizează în perioadele de remisiune;
- *Ac anti-fosfolipidici* se întâlnesc frecvent la pacienţii cu LES (40%), chiar şi la cei fără AAN, precum şi la cei fără semne de activitate clinică. Se asociază cu complicaţii trombo-embolice şi obstetricale. Trebuie căutaţi sistematic;
- Determinarea *Ac anti-proteine SR*, recent introdusă în practică, are o sensibilitate şi o specificitate pentru diagnosticul LES similare Ac anti-ADNdc (fiind astfel utilă pentru diagnosticul cazurilor cu Ac anti-ADNdc negativi);

E-learning 2012

- *Ac anti-C1q* au, dintre testele serologice, specificitatea cea mai ridicată pentru diagnosticul unui *puseu de nefropatie lupică*;
- *Alte anomalii imunologice*: factor reumatoid, crioglobuline, complexe imune circulante;
- *Alte explorări*: biopsia cutanată, biopsia renală, examene imagistice etc – sunt indicate în funcţie de particularităţile clinice ale fiecărui pacient.

VII. Criterii de diagnostic şi clasificare a LES (*American College of Rheumatology*, 1982, 1997)**:**

1. Erupţie malară în aripi de fluture – eritem malar fix, plan sau reliefat, care respectă şanţul nazo-labial

2. Erupţie de lupus discoid – placarde eritematoase reliefate, cu scuame keratozice aderente şi dopuri cornoase foliculare, cicatrici atrofice ce pot apare pe leziunile vechi

3. Fotosensibilitate – erupţie cutanată secundară expunerii la soare, relevată de anamneză sau observată de medic

4. Ulceraţii bucale sau nazo-faringiene – de obicei dureroase, constatate de medic

5. Poliartrită neerozivă – ce afectează cel puţin 2 articulaţii periferice, caracterizată prin durere, tumefacţie sau epanşament articular

6. Pleurezie sau pericardită – epanşamente sau frecătură pleurală/pericardică

7. Afectare renală – proteinurie > 0,5 g/24 ore sau cilindrurie (c. hematici, leucocitari, celulari sau micşti)

8. Afectare neurologică – convulsii sau psihoză, în absenţa unei cauze medicamentoase sau metabolice (insuficienţă renală, acidoză, diselectrolitemii)

9. Afectare hematologică – anemie hemolitică cu hiperreticulocitoză, sau leucopenie < 4000/mm^3, sau limfopenie < 1500/mm^3, sau trombocitopenie < 100.000/mm^3

10. Tulburări imunologice – Ac anti-ADNdc, sau Ac anti-Sm, sau APL (anti-protrombinază, anticardiolipinici sau serologie luetică disociată)

11. Ac antinucleari în titru anormal, în absenţa unui medicament inductor

Diagnosticul pozitiv necesită prezenţa a minimum 4 din aceste 11 criterii.

E-learning 2012

În practică, dacă sunt prezente două criterii clinice sugestive, se va determina titrul AAN. Dacă acesta este < 1/40 şi există o alternativă de diagnostic verosimilă, se poate exclude LES. Dacă nu există altă explicaţie, rămâne în discuţie diagnosticul de LES cu AAN negativi sau LES incomplet. Dacă titrul este ≥ 1/40, se recurge la alte explorări complementare (hemoleucograma, creatinina, sumarul de urină, Ac anti-ADNdc, anti-Sm şi APL): 0-3 criterii = absenţa LES sau LES incomplet; ≥ 4 criterii = LES.

VIII. LES indus de medicamente.

O serie de medicamente pot determina un sindrom *lupus-like*, manifest clinic sau numai prin apariţia AAN, sau pot agrava un LES preexistent. Lista acestor medicamente este lungă (> 80), dar cel mai frecvent au fost implicate: *hidralazina, procainamida, diltiazemul, amiodarona, etanerceptul, HIN, sulfasalazina*. Indivizii acetilatori lenţi şi cei cu HLA-D3 prezintă o predispoziţie genetică pentru această formă de LES. Când apar manifestări clinice, acestea sunt, de regulă, minore: subfebrilităţi, artralgii, mialgii, rash, fotosensibilitate, pleurezie, hepato-splenomegalie. Nefropatia şi tulburările neurologice sunt extrem de rare. Din punct de vedere serologic, Ac anti-ADNdc se întâlnesc rar, iar nivelul complementului seric este normal, în schimb *Ac anti-histone* sunt aproape constanţi. Întreruperea administrării medicamentului inductor este indicată *numai dacă pacientul prezintă manifestări clinice*. După sistarea acestuia, boala este *reversibilă* complet după câteva luni (până la 2 ani). Uneori, pentru controlul simptomatologiei, pot fi necesare cure scurte cu AINS, hidroxiclorochină sau corticoizi în doze mici.

IX. LES şi sarcina

1. Influenţa sarcinii asupra LES

Sarcina creşte *riscul declanşării unui puseu evolutiv*, în special în trimestrul III şi post-partum. Este prudent să nu se planifice o sarcină decât într-o perioadă de remisiune prelungită ≥ 1 an. De asemenea, sarcina este contraindicată în caz de nefropatie evolutivă cu insuficienţă renală, precum şi a altor afectări viscerale (cardiacă, neurologică).

2. Influenţa LES asupra sarcinii

Avorturile spontane repetate, naşterile premature şi preeclampsia sunt de circa trei ori mai frecvente la pacientele cu LES decât la femeile sănătoase. Aceste complicaţii sunt

E-learning 2012

asociate, de regulă, cu SAPL. Unii copii se pot naşte cu LES neonatal (rar). Lehuzele cu LES pot alăpta, totuşi alimentaţia artificială pare de preferat (pentru ca mama să-şi poată lua în continuare medicaţia imunosupresoare).

X. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Este extrem de *variabilă*, de la forme benigne la forme foarte grave. Gravitatea este dată în special de afectarea renală şi SNC. Evoluţia se face de regulă cu *pusee şi remisiuni succesive*, imprevizibile. Episoadele de activitate ale bolii apar fie spontan, fie sunt declanşate de *factori precipitanţi*, precum infecţiile, stressul, expunerea la soare/RUV, sarcina, medicamentele. Remisiunile se pot produce spontan sau ca răspuns la tratament.

Prognosticul LES s-a ameliorat mult în ultimii 30 ani, datorită progreselor realizate în cunoaşterea mecanismelor, diagnosticul şi tratamentul bolii. În prezent, *supravieţuirea la 10 ani a pacienţilor este > 90-95%*. Cauzele de mortalitate sunt: *activitatea proprie a bolii, complicaţiile infecţioase, complicaţiile iatrogene şi accidentele cardio-vasculare*. Factori de prognostic negativ sunt: *debutul bolii în copilărie sau adolescenţă, afectarea renală şi afectarea SNC*.

XI. Tratament

Tratamentul LES depinde de localizarea şi severitatea bolii. Pentru simplificare, LES poate fi clasificat ca:

- *Uşor*: febră, rash, artrită, serozită, cefalee;
- *Sever*: anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, revărsate pleurale sau pericardice masive, vasculită acută a extremităţilor sau a tractului digestiv, nefropatie, afectare SNC.

1. Măsuri generale

Se recomandă *a fi evitate*:

- *Expunerea la soare sau RUV* (în special de tip B), chiar în lipsa istoricului de fotosensibilitate: evitarea băilor de soare, protecţie vestimentară sau cosmetică.
- *Contactul cu persoane cu infecţii virale* (infecţiile sunt responsabile de circa 85% dintre acutizările LES). Infecţiile diagnosticate trebuie tratate prompt şi corect.

Elearning 2012

- *Medicamentele susceptibile de a induce sau agrava boala* trebuie prescrise cu prudenţă (contraindicaţie relativă).
- *Imunizările (vaccinările) nu se fac cu vaccinuri vii* şi niciodată în cursul corticoterapiei de atac. În rest, ele pot fi chiar indicate la pacienţii cu LES şi risc crescut de infecţii.
- *Transfuziile de sânge* sau derivate se efectuează rar şi numai sub strictă supraveghere, mai ales la bolnavii cu anemie hemolitică.
- *Contraceptivele orale ce conţin estrogeni* pot creşte risul de tromboze la pacientele cu SAPL, iar dispozitivele intrauterine prezintă risc de inflamaţie/infecţie locală. Ca urmare, se recomandă contraceptivele orale exclusiv pe bază de progesteron sau cele locale (prezervativ, spermicide).
- *Sarcina* trebuie evitată în timpul puseelor de activitate a bolii sau în prezenţa unei afectări viscerale (insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, LES neurologic).

2. Tratamentul afectării articulare şi cutanate

Pacienţii cu *lupus cutanat izolat*, inclusiv discoid, evoluează rareori către LES şi răspund, de obicei, favorabil la tratamente topice (unguente). *Corticosteroizii topici fluuorinaţi* (Fluocinolon, Flumetazon pivalat etc), în asociere cu hidroxiclorochina, sunt cel mai des folosiţi. Mai recent, preparate topice cu *tacrolimus* şi *pimecrolimus* s-au dovedit eficace la serii mici de pacienţi.

Pentru *artralgiile* simple, se pot folosi *AINS* sau, mai bine, *analgezice* obişnuite (AINS având riscul unor efecte adverse gastro-intestinale, renale şi cardiovasculare).

Hidroxiclorochina (un antimalaric de sinteză) rămâne terapia de bază pentru pacienţii cu forme uşoare de LES, mai ales cu artralgii/artrită, rash, alopecie şi ulceraţii orale sau genitale. Se administrează iniţial în doză de 200 mg/zi (doză-test), după care se creşte la 400 mg/zi (doza de atac); ameliorarea simptomatologiei permite revenirea la 200 mg/zi, după 3-4 săptămâni (doza de întreţinere). Majoritatea bolnavilor răspund după 1-2 luni de tratament, dar unii chiar după 6 luni (de aceea, nu se poate afirma ineficacitatea tratamentului mai devreme de 6 luni). După obţinerea remisiunii, doza de întreţinere se administrează cu intermitenţă: 5 zile/săptămână sau 20 zile/lună, timp de 6-12 luni. Hidroxiclorochina are şi un uşor efect anti-trombotic şi hipolipemiant. În general, este bine tolerată, singurul risc serios

E-learning 2012

fiind cel de retinopatie; de aceea pacienţii necesită control oftalmologic odată sau de două ori pe an. Un alt efect advers posibil este rash-ul (5-10%).

În formele rezistente se pot folosi corticoterapia sistemică în doze mici (*prednison,* 10 mg/zi) sau *metotrexat* 7,5 – 15 mg/săptămână.

3. Tratamentul anemiei hemolitice

Corticosteroizii reprezintă tratamentul de elecţie al anemiei hemolitice din LES. Aproximativ 75% dintre pacienţi răspund bine la corticoizi, dar adesea sunt necesare doze mari. La pacienţii corticodependenţi sau corticorezistenţi, tratamentul este mai dificil. Au fost încercate *azatioprina, ciclosporina, Ig I.V., MMF şi danazolul*, cu rezultate variabile. *Splenectomia* este considerată ultima resursă terapeutică, deoarece, pe lângă riscul operator, se poate complica cu vasculită cutanată sau infecţii severe.

4. Tratamentul afectării pleuro-pulmonare

Tratamentul *pleureziei lupice* depinde de severitatea acesteia. Revărsatele pleurale mici, asimptomatice nu necesită tratament specific. *AINS* pot fi eficiente pentru tratarea pleureziilor moderate. Pentru formele mai severe sau la pacienţii care se află deja sub corticoterapie, sunt adesea necesare doze crescânde de *corticosteroizi*. Pe termen lung, se poate folosi *hidroxiclorochina*. Procedee invazive, precum drenajul pleural sau pleurodeza, sunt rareori indicate.

Tratamentul *pneumoniei interstiţiale cronice* este puţin cunoscut. Corticoizii, imunosupresoarele sau agenţii citotoxici pot fi eficace, dar nu au fost publicate studii controlate. *Pneumonia acută lupică* răspunde bine, de cele mai multe ori, la *corticoizi*, dar formele corticorezistente necesită *agenţi imunosupresori*. *Hipertensiunea arterială pulmonară* din LES se tratează esenţialmente cu *vasodilatatoare*, ca şi hipertensiunea pulmonară primitivă, dar are un prognostic rezervat; unii autori recomandă asocierea de corticosteroizi sau anticoagulante şi imunosupresoare.

La pacienţii cu *tromboembolism pulmonar* recurent în cadrul SAPL secundar, se indică tratament *anticoagulant* pe termen nelimitat. Dacă acesta nu este suficient, se asociază corticoizi şi imunosupresoare.

E-learning 2012

5. Tratamentul afectării orale şi digestive

Leziunile mucoasei orale se tratează cel mai frecvent cu *hidroxiclorochină*. Steroizii şi azatioprina sunt rezervate cazurilor mai severe. Opţiuni de linia a doua sunt: thalidomida, ciclosporina, metotrexatul şi dapsona. Igiena bucală, folosirea băilor de gură cu clorhexidină sau a gargarei cu apă oxigenată ori cu geluri de steroizi sunt metode adjuvante utile. Infecţiile bucale trebuie tratate prompt cu antibiotice.

Leziunile esofagiene şi gastrice, pe lângă terapia patogenică, pot necesita medicaţie simptomatică, precum *antiacide, inhibitori ai pompei de protoni sau prokinetice*. Pacienţii care primesc AINS timp îndelungat necesită tratament protector gastric cu inhibitori ai pompei de protoni (superiori agenţilor anti-H2 şi misoprostolului).

Tratamentul *vasculitei mezenterice* cuprinde: *repaus digestiv* total, bolusuri de *metilprednisolon I.V.* sau doar prednison P.O., eventual în asociere cu *ciclofosfamidă* sau azatioprină. Infarctul şi perforaţia intestinală necesită *intervenţie chirurgicală* de urgenţă.

6. Tratamentul afectării cardiace

Pericardita uşoară răspunde la *AINS* sau *corticoizi* în doze medii (prednison 0,5 mg/kg/zi). Formele severe sau cu tamponadă necesită corticoizi în doze mari, adesea I.V. (metilprednisolon 1 g/zi × 3 zile). La pacienţii cu pericardită cronică recurentă, MMF, metotrexatul, azatioprina sau Ig I.V. pot fi benefice. Procedeele invazive, precum pericardiocenteza, fereastra pericardică sau exereza pericardică sunt rareori necesare.

Endocardita Libman-Sachs, fiind asimptomatică în majoritatea cazurilor, *de obicei nu necesită tratament* specific. Dacă este descoperită în timpul unui puseu de activitate al LES, se recurge la prednison 1 mg/kg/zi, mai ales în absenţa SAPL. Dacă este depistată într-un stadiu tardiv al bolii, necesită doar supraveghere şi *profilaxia endocarditei infecţioase*, iar în cazul apariţiei unor disfuncţii valvulare hemodinamic semnificative, se indică intervenţie chirurgicală (de preferinţă, protezare mecanică).

Miocardita lupică trebuie tratată cu doze mari de corticoizi, chiar în formele uşoare. În cazurile severe, se recurge la metilprednisolon I.V., urmat de prednison P.O. Ciclofosfamida, azatioprina şi Ig I.V. pot fi benefice.

Coronarita lupică necesită, de asemenea, doze mari de corticoizi. În *boala coronariană* asociată cu SAPL şi/sau ateroscleroză, se recomandă *anticoagulante,*

E-learning 2012

antiagregante plachetare şi vasodilatatoare. Insuficienţa cardiacă se tratează ca şi în alte cardiopatii.

7. Tratamentul afectării neurologice

Prima etapă este identificarea şi tratarea posibililor *factori agravanţi*, precum HTA, infecţiile şi tulburările metabolice. Terapia *simptomatică*, cu antidepresive, antipsihotice sau anticonvulsivante, trebuie luată în considerare, când este cazul. Medicaţia *imunosupresoare*, cuprinzând corticoizi în doze mari, ciclofosfamidă, azatioprină şi micofenolat mofetil, este utilizată după protocoale variabile, în absenţa unor studii controlate de eficacitate. În majoritatea cazurilor se folosesc *asocieri de steroizi cu imunosupresoare*. Terapia *anticoagulantă* este indicată întotdeauna în prezenţa manifestărilor neurologice focale asociate cu SAPL, pe termen nelimitat.

NEFROPATIA LUPICĂ (NL)

Afectarea renală apare de obicei în primul an de la debutul LES. Depozite intrarenale de Ig sau C se găsesc la aproape toţi pacienţii cu LES, dar manifestări clinice apar la 50 – 75%.

I. Patogeneză

NL are o patogeneză autoimună, care implică mai multe mecanisme:

Ac anti-ADNdc se leagă de celulele endoteliale şi mezangiale, atât direct (printr-o reacţie încrucişată cu Ag glomerulare), cât şi indirect (prin intermediul unor „punţi" formate de Ag nucleare). De asemenea, aceşti Ac pot pătrunde în interiorul celulelor glomerulare şi tubulare renale (ca şi în celule extrarenale), având ca efect fie proliferarea, fie apoptoza acestora. În fine, ei sunt capabili să inducă eliberarea unor interleukine (IL-1, IL-6, IL-8), factori de creştere (TGFβ), molecule de adeziune (ICAM-1) şi factori pro-agreganţi (factorul von Willebrand), ceea ce sugerează rolul lor patogenic în generarea leziunilor glomerulare.

Nucleosomii (complexe ADN-histone) sunt eliberaţi de celule apoptotice. Ei mediază legarea AAN de tip IgG de constituenţi ai MBG (heparan-sulfatul) şi sunt capabili să inducă activarea celulelor T.

Activarea complementului pe calea clasică de către complexele imune reprezintă unul dintre mecanismele majore ale leziunilor tisulare. Ea generează anafilatoxinele C3a şi C5a, factorul C3b şi complexul de atac membranar C5b-9. Factorii C3a, C5a şi C3b se leagă de celulele inflamatorii, determinând activarea

E-learning 2012

acestora, precum şi de celulele glomerulare, stimulând proliferarea lor. Pe de altă parte, unele componente ale complementului par să aibă un rol protector, având în vedere că deficitele genetice de C1q, C2 sau C4 se asociază cu un risc crescut de LES (de exemplu, pacienţii cu carenţă totală de C1q sau C4 dezvoltă LES în proporţie de peste 90%).

Speciile reactive ale azotului (NO) şi ale oxigenului (ROS) joacă şi ele roluri patogenice în NL din diferite modele experimentale. Se crede că unul dintre mecanismele majore prin care micofenolatul de mofetil (MMF) poate induce remisiunea NL este inhibarea NO-sintetazei intrinseci (iNOS). De asemenea, agenţi antioxidanţi, precum N-acetil-cisteina, au demonstrat un efect benefic în NL la şoareci de experienţă.

II. Anatomie patologică

- Leziuni glomerulare
- Leziuni tubulo-interstiţiale
- Leziuni vasculare

A. Leziunile glomerulare sunt clasificate în *6 clase* (după *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2004*)**:**

Clasa I: NL mezangială minimă – glomeruli optic normali, dar cu depozite imune mezangiale în IF/ME.

Clasa II: NL mezangială proliferativă – creşterea matricei şi/sau hipercelularitate mezangială în MO, cu depozite imune predominant mezangiale în IF/ME.*Clasa III: NL focală* – leziuni active sau inactive focale (< 50% glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale.

- III A: NL focală proliferativă, activă;
- III A/C: NL focală proliferativă şi sclerotică;
- III C: NL focală sclerotică, inactivă.

Clasa IV: NL difuză – leziuni active sau inactive difuze (≥ 50% glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale.

- IV A: NL difuză proliferativă, activă;
- IV A/C: NL difuză, proliferativă şi sclerotică;
- IV C: NL difuză sclerotică, inactivă.

Clasa V: NL membranoasă – depozite imune subepiteliale ori sechele morfologice ale acestora în MO, ME sau IF. Poate surveni în asociere cu clasa III sau IV.

E-learning 2012

Clasa VI: NL avansată sclerotică – ≥ 90% glomeruli sclerozaţi.

Din punct de vedere *prognostic*,

NL proliferative (clasele III şi IV) se clasifică astfel:

1. Forma uşoară: NL proliferativă focală (clasa III) fără leziuni histologice severe (precum crescents, necroză fibrinoidă sau indice de cronicitate > 3) şi fără manifestări clinice severe (funcţie renală normală, proteinurie < 3 g/zi).

2. Forme intermediare:

- NL cu caracteristicile de „formă uşoară" descrise mai sus, dar care este rezistentă la terapia iniţială de inducţie, sau răspunde parţial, sau răspunde tardiv (> 6 luni);
- NL proliferativă focală (clasa III) cu leziuni histologice severe sau creşterea cu ≥ 30% a creatininemiei;
- NL proliferativă difuză (clasa IV) fără leziuni histologice severe.

3. Forme severe:

- NL moderat-severă, definită la fel ca formele intermediare, dar care nu se remite după 6 – 12 luni de tratament;
- NL proliferativă focală sau difuză, cu insuficienţă renală şi necroză fibrinoidă sau crescents în > 25% din glomeruli;
- NL mixtă, proliferativă şi membranoasă;
- NL proliferativă cu indice mare de cronicitate, cu sau fără indice mare de activitate (adică, indice de cronicitate > 4 sau indice de cronicitate > 3 cu indice de activitate > 10);
- NL rapid progresivă (dublarea creatininemiei în mai puţin de 3 luni).

NL membranoasă (clasa V) se clasifică astfel:

- Forma uşoară: proteinurie < 3 g/zi, cu funcţie renală normală;
- Forma intermediară: proteinurie ≥ 3 g/zi, cu funcţie renală normală;
- Forma severă: proteinurie ≥ 3 g/zi, cu insuficienţă renală (creşterea cu cel puţin 30% a creatininemiei).

B. Leziunile tubulo-interstiţiale

E-learning 2012

Patogeneza acestor leziuni este neclară, dar severitatea lor se corelează cu prognosticul bolii. Se constată leziuni inflamatorii, fibroză, alterări ale epiteliului tubular. Uneori, în IF apar depozite granulare sau liniare de Ig de-a lungul MBT.

C. Leziunile vasculare

Tromboza arterei sau a venei renale este legată de prezenţa *Ac anti-fosfolipidici* (APL). Afectează sever funcţia renală.

Vasculita necrozantă a vaselor mici intrarenale se caracterizează prin depozite de CI vasculare şi se manifestă clinic prin insuficienţă renală fără proteinurie şi fără modificarea sedimentului urinar.

Microangiopatia trombotică este de asemenea legată de prezenţa APL. Există şi cazuri în care LES se asociază cu o purpură trombocitopenică trombotică (PTT)

Rolul PBR în LES

Puncţia-biopsie renală este utilă pentru:

- Diagnosticul de LES (rar)
- Clasificarea NL
- Stabilirea prognosticului
- Urmărirea evoluţiei (prin biopsii repetate)

Transformarea, în timp, a unei clase de NL în alta este posibilă (20-30%). Mai frecvent formele mai uşoare se transformă în forme mai severe (cls. II în cls. III / IV sau cls. III în cls. IV). Rareori, se poate constata transformarea claselor II, III sau IV în clasa V (forme cu mecanism patogenic diferit?). Transformarea este *imprevizibilă*, dar adesea poate fi anunţată de *agravarea proteinuriei sau a funcţiei renale*.

Markeri histologici de activitate şi de cronicitate

A. Markeri de activitate:

- Proliferarea celulară endocapilară
- Proliferarea celulară extracapilară (semilune celulare)
- Trombi

Fleaming 2012

- Necroză fibrinoidă
- Infiltrat inflamator glomerular sau interstiţial

Fiecare element este notat cu un punctaj de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de activitate crescut indică necesitatea trat. imunosupresiv.

B. Markeri de cronicitate:

- Scleroză glomerulară
- Semilune fibroase
- Fibroză interstiţială

Fiecare element este notat de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de cronicitate crescut are o semnificaţie prognostică negativă pentru funcţia renală.

Loc pt. Tabelul III

III. Manifestări clinice

Debutul este variabil, prin una din formele următoare:

- *Anomalii urinare asimptomatice*: hematurie microscopică, proteinurie,
- *Sindrom nefrotic* (SN) (40%),
- Excepţional, *IRA oligurică* (în caz de vasculită severă cu tromboze capilare sau semilune epiteliale),
- *IRC.*

Forme clinico-evolutive:

- *Anomaliile urinare asimptomatice* (AUA) pot persista mulţi ani, având o evoluţie ondulatorie, cu recidive şi remisiuni.
- *Sindromul nefrotic* evoluează lent progresiv spre IRCT în ~ 10 ani.
- *Sindromul nefrotic cu IR de la debut*, în lipsa tratamentului adecvat, evoluează spre IRCT sau deces prin alte complicaţii în ~ 2 ani.
- *Vasculita renală***,** rară, poate evolua cu HTA malignă (complicată cu edem papilar, IRA, encefalopatie), IR rapid progresivă sau IRA oligo-anurică.
- *Microangiopatia trombotică* se manifestă prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, afectare neurologică şi IRA. Apare mai frecvent la femei gravide cu APL.

Elearning 2012

IV. Monitorizarea NL

Titrul *ANA* nu se corelează nici cu severitatea, nici cu activitatea NL.

Ac anti-ADNdc se corelează mai bine atât cu clasa ISN/RPS (sunt, de regulă, mai crescuţi în formele proliferative – clasele III şi IV – decât în forma membranoasă – clasa V), cât şi cu activitatea LES. Creşterea titrului acestor Ac prezice adesea o exacerbare a NL, dar această corelaţie nu este suficient de puternică pentru a impune tratarea preemptivă a unui pacient la care se constată creşterea Ac, ci doar o supraveghere clinică mai atentă.

Ac anti-nucleosomi şi *anti-C1q* ar putea fi mai valoroşi pentru estimarea riscului apariţiei unui puseu de NL. Rolul lor este încă în curs de evaluare.

Corelaţia nivelului seric al unor *factori ai complementului* cu gradul de activitate a bolii sau cu riscul unui puseu de NL este discutabilă. Scăderea C3 şi/sau a C4 nu impun modificarea tratamentului imunosupresor, dar, la fel ca şi creşterea titrului Ac anti-ADNdc, indică necesitatea unei monitorizări clinice mai atente a pacienţilor.

Dozarea concentraţiei urinare a unor citokine (ca IL-2) ar putea fi utilă pentru urmărire a NL, dar această metodă are o accesibilitate restrânsă.

V. Evoluţie. Prognostic

Remisiunea (sau *răspunsul la tratament*) se defineşte prin scăderea proteinuriei < 1 g/zi (sau < 0,3 g/zi la cazurile de NL diagnosticată mai recent de 6 luni), albuminemie normală, sediment urinar inactiv şi funcţie renală stabilizată sau ameliorată.

Remisiunea parţială (răspunsul parţial) înseamnă scăderea semnificativă a proteinuriei (cu ≥ 50% şi < 3 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial nefrotică, sau ≤ 1 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial sub-nefrotică) şi stabilizarea sau ameliorarea funcţiei renale.

Eşecul terapeutic reprezintă persistenţa unei proteinurii ≥ 3 g/zi sau a oricărei proteinurii asociate cu albuminemie < 3 g/dl sau deteriorarea progresivă a funcţiei renale (creşterea creatininemiei cu > 30% sau cu > 0,3 mg/dl) după primele 6 – 12 luni de tratament.

Puseele de activitate (sau *recăderile*) survin la 30 – 70% *dintre pacienţii la care s-a obţinut remisiune* şi se află sub terapie de întreţinere. Ele pot fi de două tipuri:

- *Proteinuric*: creşterea proteinuriei cu > 2 g/zi, sau cu > 0,5 g/zi, dar cu albuminemie < 3,5 g/dl, sau cu > 50% dacă proteinuria a fost redusă în urma terapiei de inducţie, dar s-a menţinut tot la nivel nefrotic;

E-learning 2012

- *Nefritic*: *uşor* (sediment urinar activ, cu eritrocite dismorfice şi cilindri celulari), *moderat* (sediment urinar activ şi proteinurie ≥ 1 g/zi) sau *sever* (sediment urinar activ şi creşterea stabilă a creatininemiei cu > 30% într-o perioadă ≤ 6 luni).

Factorii de risc pentru apariţia recăderilor sunt:

- Factori demografici: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră;
- Factori ce ţin de activitatea bolii: LES sever, HTA, scoruri ridicate de activitate clinică a bolii;
- Factori ce ţin de tratament: întârzierea iniţierii terapiei, întârzierea obţinerii remisiunii, remisiunea parţială;
- Factori serologici: C4 scăzut, creşterea Ac anti-ADNdc

Datorită progreselor terapeutice din ultimii ani, prognosticul NL s-a ameliorat considerabil: supravieţuirea renală este circa 90% după 5 ani şi 80% după 10 ani de la stabilirea diagnosticului. În 10 ani, rata deceselor este de 5-10%, iar cea a IRC terminale 5-15%.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- Factori demografici şi sociali: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră, nivelul socio-economic scăzut;
- Factori imunologici: titrul crescut al Ac anti-ADNdc, Ac anti-C1q, APL;
- Factori histologici: clasele III şi IV, indicii de activitate şi cronicitate, proliferarea extracapilară, necroza fibrinoidă, atrofia tubulară şi fibroza interstiţială, transformarea histologică, trombozele capilare;
- Factori clinico-biologici: creşterea creatininemiei, sindromul nefrotic, absenţa remisiunii în primul an, HTA persistentă, hipocomplementemia, anemia, puseele de NL;
- Factori legaţi de tratament: lipsa complianţei pacientului, introducerea tardivă a ciclofosfamidei, corticoterapia izolată (vs combinaţia corticoterapie + ciclofosfamidă).

VI. Tratament

1. Tratamentul nefroprotector nespecific

Tratamentul proteinuriei. Deşi dovezile directe în NL lipsesc, având în vedere rezultatele studiilor de la pacienţii cu alte tipuri de nefropatii glomerulare, se recomandă

E-learning 2012

tratament cu *IECA* la toţi pacienţii cu NL la care proteinuria persistă după 6 luni de terapie imunosupresoare.

Tratamentul HTA. Hipertensiunea arterială este un factor de risc major renal şi cardiovascular. Obiectivul este, ca şi în alte nefropatii, un nivel al TA < 130/80 mm Hg sau < 125/75 mm Hg, dacă proteinuria este > 1 g/zi. Iniţierea tratamentului se face, de preferinţă cu un *IECA* (sau un ARA II, dacă există contraindicaţii/efecte adverse ale IECA). În treapta a 2-a se introduce un *diuretic* tiazidic sau, în cazurile cu sindrom nefrotic ori creatininemie > 2 mg/dl, un diuretic de ansă. În treapta a 3-a se adaugă un *ARA II* (cu condiţia să nu existe hiperkaliemie > 5 mEq/l), şi, în fine, dacă tot nu este suficient, se va recurge, suplimentar, la un antagonist calcic non-dihidropiridinic sau la un beta-blocant.

Alte măsuri: reducerea aportului proteic la 0,8-1 g/zi la pacienţii cu insuficienţă renală (chiar în stadiul incipient), *evitarea aportului hidric excesiv, oprirea fumatului*.

2. Tratamentul imunosupresor

Este ghidat atât de elemente *histologice*, cât şi *clinice*.

NL mezangială (clasele I şi II) are un prognostic renal bun întotdeauna şi nu necesită terapie imunosupresivă.

A. Tratamentul NL proliferative (clasele III şi IV)

În ultimii 10 ani, o serie de studii au demonstrat că terapia combinată corticosteroizi + ciclofosfamidă (CYC) este mai eficientă decât fiecare din cele două medicamente în parte, devenind astfel regimul standard de tratament al formelor severe de LES. Pentru CYC, administrarea intermitentă, în bolusuri I.V., este preferabilă administrării continue P.O, datorită toxicităţii mai reduse. Totuşi, acest regim nu este eficient decât la maximum 80% dintre pacienţi şi, pe de altă parte, se însoţeşte de riscul unor efecte adverse serioase, precum infecţiile, toxicitatea gonadală şi neoplaziile. Ca urmare, în ultimii ani au fost căutate noi variante terapeutice.

Tratamentul imunosupresor are două faze: *de inducţie* şi *de menţinere* a remisiunii.

E-learning 2012

A.1. Tratamentul de inducţie a remisiunii

Acest tratament se adresează oricărui puseu de activitate a NL, urmărind obţinerea remisiunii.

Protocolul standard, dezvoltat de *National Institute of Health (NIH),* cuprinde:

- *CYC în bolusuri I.V. lunare de 0,5 – 1 g/m^2 suprafaţă corporală, timp de 6 luni,* în asociere cu
- *Metilprednisolon (MP) I.V. 1 g/zi × 3 zile consecutive la începutul fazei de inducţie, urmat de prednison (PDN) P.O. 0,5 – 1 mg/kg/zi ca doză iniţială, care se reduce apoi treptat.* Unii autori preferă să administreze lunar bolusuri de MP I.V., simultan cu bolusurile de CYC. Alţii recomandă corticoterapia I.V. doar în cazurile severe şi corticoterapie orală în cele moderate.

Studiul european *Euro-Lupus Trial* a impus o nouă schemă de tratament, mai puţin agresivă, constând în *6 bolusuri de 0,5 g CYC administrate la intervale de două săptămâni,* schemă care s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca şi schema NIH, dar a fost asociată cu un risc mai mic de complicaţii infecţioase. De remarcat, totuşi, că acest studiu a inclus predominant pacienţi de rasă albă (85%) şi cu afectare renală moderată (proteinurie sub-nefrotică şi creatininemie medie normală), având deci un prognostic relativ bun.

CYC poate fi administrată şi *P.O.*, continuu (1-3 mg/kg/zi), cu o eficacitate uşor superioară faţă de administrarea I.V., dar cu o rată a efectelor adverse mai mare.

Folosirea *azatioprinei (AZA)* în faza de inducţie, în locul CYC, a fost propusă şi testată cu succes în unele studii de mică amploare (eficienţă bună, toxicitate mai mică), dar experienţa acumulată este insuficientă pentru a susţine această opţiune terapeutică.

Micofenolatul de mofetil (MMF) inhibă sinteza bazelor purinice, suprimând selectiv proliferarea limfocitelor T şi B. Faţă de CYC, are avantajul de a fi mult mai puţin toxic (în particular, este lipsit de toxicitate gonadică, iar riscul infecţios este şi el net inferior). Într-un studiu recent, MMF s-a dovedit mai eficace decât CYC în inducerea remisiunii complete la pacienţi cu funcţie renală normală sau moderat alterată (RFG > 30 ml/min), dar nu a fost testat şi la cazuri cu insuficienţă renală mai severă. De asemenea, durata studiului a fost scurtă (6 luni). În plus, doza şi durata optimă a terapiei cu MMF în NL nu sunt clare (probabil 2-3 g/zi, 6 luni).

Elearning 2012

Rituximab este un anticorp monoclonal anti-CD20, capabil să prevină proliferarea limfocitelor B. Pare să fie foarte eficace, putând controla majoritatea manifestărilor LES. Deoarece încă nu a fost testat în studii comparative dublu-orb, nu se ştie dacă poate fi utilizat izolat sau trebuie asociat cu alte imunosupresoare şi anume, în ce combinaţii. De aceea, utilizarea sa este deocamdată indicată doar la *cazurile de NL care prezintă rezistenţă sau contraindicaţii la terapia imunosupresoare convenţională.*

Imunoglobulinele polivalente I.V. (Ig I.V.) exercită diverse efecte imunomodulatoare şi, ca urmare, sunt utilizate din ce în ce mai mult în tratamentul bolilor autoimune. Totuşi, mecanismul lor de acţiune rămâne neclar (cel mai probabil, accelerează catabolismul IgG). Ig I.V. au fost folosite în terapia diferitelor manifestări ale LES (trombocitopenia, afectarea SNC, SAPL, NL), cu efecte benefice prompte, dar de scurtă durată. În NL, au fost raportate cazuri de ameliorare a proteinuriei, a sindromului nefrotic şi a creatininemiei. Pe de altă parte, Ig I.V. pot avea (rar) efecte toxice tubulare renale, până la necroză tubulară acută. În concluzie, tratamentul cu Ig I.V. este rezervat, ca şi rituximabul, *cazurilor rezistente la terapia standard,* cu CYC.

A.2. Tratamentul de menţinere a remisiunii

Terapia de întreţinere urmăreşte evitarea recăderilor şi controlul bolii active remise parţial, dar căutând să minimizeze, pe cât posibil, efectele adverse ale medicaţiei imunosupresoare. Regimul şi durata optimă a acestui tratament rămâne controversată.

Protocolul standard al NIH prevede continuarea *CYC* ca tratament de întreţinere, în *bolusuri I.V. de 0,5 – 1 g/m^2 la fiecare 3 luni, timp de 2 ani, în asociere cu doze mici de prednison.*

Studii mai recente au demonstrat că *AZA* (1 – 3 mg/kg/zi) şi *MMF* (0,5 – 2 g/zi) sunt *mai eficace* decât CYC pentru prevenirea recăderilor NL, a deceselor şi a IRC terminale, şi au mult *mai puţine efecte adverse* infecţioase, digestive şi gonadale. Într-un alt studiu, *ciclosporina A* (*CyA*), 5 mg/kg/zi, s-a dovedit la fel de eficace ca şi AZA ca terapie de întreţinere, timp de până la 4 ani. Ca urmare, *C. Ponticelli* consideră că atât AZA, cât şi MMF şi CyA pot fi luate în considerare în terapia de menţinere.

E-learning 2012

B. Tratamentul NL membranoase

NL membranoasă reprezintă aproximativ 20% dintre cazurile de NL. Evoluţia şi prognosticul acestei forme sunt foarte variabile. În general, este considerată o formă mai uşoară decât formele proliferative, dar prezintă, în mod particular, un risc important de complicaţii trombotice şi aterosclerotice. Terapia optimă este neclară, deoarece există puţine studii clinice controlate. Au fost testaţi diferiţi agenţi imunosupresori (CYC, AZA, MMF, CyA sau clorambucil), în combinaţie cu corticosteroizi. Alegerea regimului terapeutic trebuie să fie făcută în funcţie de severitatea bolii.

În formele uşoare (cu proteinurie sub-nefrotică şi funcţie renală normală), pentru terapia de inducţie se recomandă PDN în doze mari, cu sau fără AZA, dar o alternativă ce merită a fi luată în considerare este CyA + PDN în doze mici.

În formele moderate şi severe (cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală) există mai multe opţiuni terapeutice. *Austin şi Illei* recomandă *PDN în doze mari* (1-2 mg/kg la două zile, timp de 2 luni, apoi scădere progresivă în 3-4 luni, până la circa 0,25 mg/kg la 2 zile), *singur sau în asociere* cu *CYC* I.V. (bolusuri de 0,5-1 g/m^2 la intervale de 1-3 luni) sau P.O. (2 mg/kg/zi), sau cu *CyA* (< 5 mg/kg/zi), sau cu *AZA* (2 mg/kg/zi). De asemenea, *MMF* este o opţiune rezonabilă.

Recomandările de tratament imunosupresor formulate de *Boumpas et al* (2005) sunt redate în **Tabelul 4**.

Loc pt. Tabelul IV

3. Dializa

În IRC terminală, de obicei, activitatea imunologică a bolii se reduce, astfel că manifestările serologice şi clinice se ameliorează, deşi există excepţii notabile. La pacienţii cu SAPL există riscul trombozei fistulei AV.

4. Transplantul renal

Riscurile transplantului renal sunt legate, în mod particular la pacienţii cu LES, de afectarea cardiovasculară, de riscul infecţios şi de riscul neoplazic. O evaluare cardiacă atentă (ECG, echocardiografică, nucleară, eventual angiografică) este necesară înainte de transplant.

E-learning 2012

Cercetarea APL este obligatorie. De asemenea, pentru a se evita cumularea efectelor adverse ale medicaţiei imunosupresoare, se recomandă ca transplantul să se facă la o distanţă de cel puţin 1-2 ani de orice astfel de terapie.

Riscul de recidivă a NL pe rinichiul transplantat este variabil (3 – 30%), dar, de cele mai multe ori, leziunile histologice sunt uşoare (mezangiale sau proliferative focale uşoare) şi nu afectează funcţia grefonului. În schimb, prezenţa APL creşte riscul complicaţiilor trombotice, în particular ale grefonului renal, ce pot duce la pierderea acestuia.

Regimurile imunosupresoare de prevenire a rejetului nu diferă de cele general recomandate. Minimizarea dozelor de corticoizi este de dorit la toţi pacienţii, pentru evitarea complicaţiilor acesteia.

Pe termen lung, cei mai mulţi autori au raportat rezultate ale transplantului renal la fel de bune la pacienţii cu LES ca şi la cei cu alte nefropatii. Prognosticul este mai rău la pacienţii de rasă neagră, la cei cu APL şi la cei care au fost trataţi prin dializă peritoneală (vs hemodializă) anterior transplantului.

Bibliografie

- Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:65–71
- Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 25–30
- Boumpas DT, Sidiropoulos P, Bertsias G. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1):22-30
- D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006; 332:890-894
- Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:683–686
- Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003; 68:2179-86.
- Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(5):799-821
- Jadoul M. Optimal care of lupus nephritis patients. *Lupus* 2005; 14:72–76
- Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000;55:159–166
- Lai KN, Tang SCW, Mok CC. Treatment for lupus nephritis: a revisit. *Nephrology* 2005; 10:180-188

E-learning 2012

- Lenz O, Contreras G. Treatment options for severe lupus nephritis. *Arch Immunol Ther Exp* 2004; 52:356-365
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56:481-490
- Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:39–44
- Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:95–98
- Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005; 14:49–52.
- Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38:917-932
- Tang S, Lui SL, Lai KN. Pathogenesis of lupus nephritis: an update. *Nephrology* 2005; 10:174-179
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006; 15:757–761
- Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70:1403-1412

E-learning 2012

Tabel 1. Principalii AAN întâlniţi în LES

Tip	Sensibilitate	Specificitate	Semnificaţie
AAN	> 95%	Nu	Absenţa lor practic exclude LES
Anti-ADNdc	**70%**	**Da**	Risc crescut de nefropatie lupică
Anti-histone	50-70%	Nu	Aproape constant întâlniţi în LES indus de medicamente (95%)
Anti-nucleoproteine ("factor lupic")	> 60%	Nu	Sunt implicaţi în formarea "*celulei lupice*" (= un PMN ce a fagocitat material nuclear eliminat de un alt PMN, agresat de Ac anti-nucleo-proteine)
Anti-Sm	30%	**Da**	Specificitate 99% pentru LES
Anti-RNP	40%	Nu	Asociaţi cu sdr. Raynaud; mai rar cu nefropatia lupică
Anti-SSa/Ro	30%	Nu	Se asociază cu lupus cutanat subacut, iar la mamele cu anti-Ro, feţii au risc de a dezvolta reacţii de fotosensi-bilitate, lupus congenital şi bloc A-V congenital. Se asociază, de asemenea cu sdr. Sjögren (30-70%)
Anti-SSb/La	10%	Nu	Specificitate mare pt. sdr. Sjögren

E-learning 2012

Tabel 2. Anomalii ale răspunsului imun şi ale imunoreglării în LES

Hiperactivitatea limfocitelor B (LB)

- Numărul LB activate, producătoare de Ig, este crescut în sângele periferic
- Anomaliile LB sunt prezente la membrii sănătoşi ai familiilor bolnavilor cu LES şi pot precede instalarea bolii
- LB sunt mai susceptibile de activare policlonală de către Ag specifice
- Nivelele serice crescute ale IL-6 şi IL-10 pot promova hiperactivitatea LB
- Răspunsul LB la semnale activatoare este anormal

Hiperactivitatea limfocitelor T (LT)

- Numărul LT activate este crescut în sângele periferic
- Procesele precoce ale activării LT sunt anormale
- Funcţiile LT sunt orientate predominant către stimularea LB şi a producţiei de Ig
- LT stimulate produc cantităţi mici de IL-2

Anomalii ale funcţiilor fagocitare

- Celulele fagocitare nu pot lega sau procesa eficient complexele imune
- Fagocitoza celulelor apoptotice este diminuată

Anomalii ale imunoreglării

- Epurarea deficitară a complexelor imune şi a materialelor apoptotice, din cauza unor defecte calitative sau cantitative ale unor componente ale complementului (C2, C4, C1q), ale Fcγ şi ale receptorului celular al C1q
- Activitatea supresoare a celulelor T şi NK este inadecvată
- Controlul idiotipic al producţiei de Ac este dereglat

E-learning 2012

Tabel 3. Corelaţii anatomo-clinice:

Forma histologică	Manifestări clinice	Prognostic renal	Tratament imunosupresiv
NL mezangială	AUA; rar SN, HTA sau IR	Excelent	Nu
NL focală	AUA, adesea SN, HTA şi IR	Variabil	Da
NL difuză	SN, HTA şi IR frecvente	Variabil	Da
NL membranoasă	De obicei, SN	Variabil	Da
NL sclerozantă	IRC + HTA	Stadiu final al cls. IV / V	Nu
Nefrita tubulo-interstiţială	Acidoză tubulară tip I (distală), hiper/ hipokaliemie	Negativ	Da
Vasculita renală prin depozite de CI	IRA	Negativ	Da
Microangiopatia trombotică	IRA, HTA severă APL	Variabil	Nu (plasmafereză, anticoagulante)
Tromboza de venă renală	SN + APL	Variabil	Nu (anticoagulante)

E-learning 2012

Tabel 4. Terapia imunosupresivă în NL (după *Boumpas et al*, 2005)

Severitatea bolii	Terapie de inducţie	Terapie de întreţinere
NL proliferativă		
Uşoară	PDN în doze mari (0,5-1 mg/kg/zi), 4-6 săptămâni, apoi scădere treptată, în 3 luni, până la 0,125 mg/kg la 2 zile ± AZA 1-2 mg/kg/zi. Dacă nu se obţine remisiune în 3 luni, se tratează ca formele intermediare sau severe.	PDN în doze mici (≤ 0,125 mg/kg la 2 zile) ± AZA 1-2 mg/kg/zi. Se poate încerca în continuare reducerea dozei de PDN o dată pe an, dacă remisiunea se menţine.
Intermediară	MMF 2 g/zi (sau AZA?) + PDN ca mai sus. Dacă nu se obţine remisiune în 6 luni, CYC în bolusuri I.V. lunare ± MP idem, 6 luni (total 7 bolusuri). Alternativă: CYC 0,5 g I.V. la fiecare 2 săptămâni × 6 bolusuri. Se asociază PDN 0,5 mg/kg/zi, 4 săptămâni, apoi scădere progresivă.	MMF 1,5 g/zi, 6-12 luni, apoi 1 g/zi. CYC I.V. la fiecare 3 luni, sau AZA.
Severă	CYC I.V. lunar + MP I.V. lunar, 6-12 luni. Dacă nu se obţine remisiune, MMF 2 g/zi sau rituximab.	CYC I.V. la fiecare 3 luni, cel puţin 1 an după obţinerea remisiunii, sau AZA, sau MMF.
NL membranoasă		
Uşoară	PDN în doze mari ± AZA.	PDN în doze mici ± AZA.
Medie/severă	CYC I.V. la 2 săptămâni × 6 bolusuri ± MP. Sau CyA (3-5 mg/kg/zi) ± AZA Sau MMF + PDN în doze mari	PDN în doze mici, sau AZA, sau ambele, în combinaţie.

▪

Elearning 2012